

PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNGEN VON XANTHOGENATEN UND HEMMSTOFFEN DER VIRALEN NUKLEINSÄUREREPLIKATION (Z.B. ACICLOVIR)

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen von Xanthogenaten in Kombination mit Hemmstoffen der viralen Nukleinsäurereplikation und Mittel, die diese Formulierungen enthalten, zur Behandlung von Viruserkrankungen.

Xanthogenate, insbesondere Tricyclodecan-9yl-xanthogenat (D609), sind als Substanzen mit antiviraler und antitumoraler Aktivität bekannt, z.B. aus „DNA and RNA virus species are inhibited by xanthates, a class of antiviral compounds with unique properties“ Sauer-G; Amtmann-E; Melber-K; Knapp-A; Muller-K; Hummel-K; Scherm-A, in Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 1984 Jun; 81(11): 3263-7; “Selective killing of tumor cells by xanthates“ Amtmann-E; Sauer-G, in Cancer-Lett. 1987 Jun; 35(3): 237-44 und U.S. Patent No 4, 602, 037.

Die pharmazeutische Verwendung von antiviral und antitumoral wirksamen Xanthogenaten stößt auf das Problem, dass relativ hohe Wirkstoffkonzentrationen benötigt werden, um im Tiermodell Wirksamkeit zu zeigen. Da die Konzentration des Wirkstoffes sowohl aus pharmakologischen als auch aus technischen Gründen begrenzt ist, kann selbst bei den höchsten einsetzbaren Konzentrationen nur ein begrenzter Heileffekt erzielt werden. Das gleiche Problem betrifft die gebräuchlichen antiviralen Hemmstoffe wie Aciclovir, Valaciclovir oder Famciclovir.

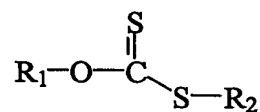
Wir haben überraschend gefunden, dass durch eine Kombination von Xanthogenatderivaten wie D609 mit Hemmstoffen viraler Nukleinsäurereplikation wie Aciclovir eine synergistische Wirkungssteigerung eintritt. In Anwesenheit von niedrigen, antiviral unwirksamen Konzentrationen des Xanthogenats wurde eine bis zu fünffach höhere Wirkung von Aciclovir in der Zellkultur beobachtet. Im Tierversuch konnte durch die Kombination von D609 und Aciclovir das Überleben

2.

aller mit HSV-1 infizierter Tiere erreicht werden. Jeder Wirkstoff für sich alleine appliziert bewirkte nur eine Teilheilung.

Die vorliegende Erfindung löst somit das oben genannte Problem, indem eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt wird, die ein Xanthogenat und einen Hemmstoff viraler DNA- oder RNA-Replikation enthält.

Die Formulierung enthält ein Xanthogenat der allgemeinen Formel I



I

wobei R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Alkylrest steht. Vorzugsweise steht R₁ für einen Adamantyl-, Norbornyl-, Tricyclodecyl-, Benzyl-, geraden oder verzweigten C₃-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₂₀-Cycloalkyl-, Furyl-, Pyridyl-, Anthracyl-, Naphtyl-, Phenanthryl-, Perinaphtyl- oder Chinuclidinyl-Rest, wobei der obengenannte gerade oder verzweigte C₃-C₂₀-Alkylrest durch eine Hydroxyl-, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und der obengenannte C₃-C₂₀-Cycloalkylrest ebenfalls durch eine Hydroxyl-, eine C₁-C₄-Alkoxy- oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe substituiert sein können. Besonders vorteilhaft für R₁ sind Cyclododecyl-, Dodecyl-, Undecyl-, Decyl-, Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-decyl-, nonyl-, octyl-, Bicyclo[2,2,1]-heptyl-, Cyclohexyl-, Hexyl-, Toluoyl- Reste. Ganz besonders vorteilhaft ist ein Exo/Exo-Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]-decylrest.

R₂ stellt ein Metallatom, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Ammoniumgruppe oder Halogen dar. Vorzugsweise steht R₂ für ein ein- oder mehrwertiges Metallatom, einen geraden C₁-C₆-Alkylrest, einen durch Hydroxy substituierten C₁-C₆-Alkylrest, einen C₁-C₆-Alkoxyrest, eine Aminogruppe, einen C₁-C₆-Alkylaminorest, einen Di-(C₁-C₆-Alkyl)-Aminorest, einen Tri-(C₁-C₆-Alkyl)-

ammoniumrest, ein Halogen, 2,3-Dihydroxypropyl oder Hydroxy-(C₁-C₆-alkoxy)-methyl. Besonders vorteilhaft sind Natrium- und Kalium-Salze sowie Dimethylglycyl- und Methylester.

Der Hemmstoff viraler Nukleinsäurereplikation ist bevorzugt ein Nukleosid-analogon, und besonders vorteilhaft Bromdesoxyuridin (BudR), Fluordesoxyuridin (FudR), Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir oder Famciclovir.

Der Hemmstoff viraler Nukleinsäurereplikation kann auch ein Hemmstoff viraler Helikase sein.

Der Hemmstoff viraler Nukleinsäurereplikation kann auch ein Hemmstoff eines zellulären Enzyms sein.

Formulierungen, in denen pro ein Teil Xanthogenat 0,1 bis 10 Teile Hemmstoff viraler Nukleinsäurereplikation enthalten sind, haben sich als gut geeignet erwiesen. Besonders vorteilhaft ist ein Verhältnis von Xanthogenat zu Hemmstoff viraler Nukleinsäurereplikation von 1:1.

Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Formulierung zusätzlich ein ionisches Detergens als wirkungsverstärkendes Adjuvans, wie es in der US 4,851,435 beschrieben ist. Als Adjuvans ist eine Fettsäure mit 6 – 19 C-Atomen oder deren Salz besonders bevorzugt. Insbesondere bevorzugt sind die Kaliumsalze der Decan-, Undecan- oder Laurinsäure. Das die Aktivität erhöhende Adjuvans kann auch ein Sulfat mit einem aliphatischen Rest von 8-18 C-Atomen sein. Besonders bevorzugt ist Na-Laurinsulfat. Weiter kommt für das Adjuvans Deoxycholinsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder eine Phosphonsäure in Betracht.

Es ist weiterhin bevorzugt, das Xanthogenat gemäß WO 96/14841 in Lipid- oder Steroid-basierende Trägersubstanzen zu Inkorporieren. Die Einbringung in eine Trägersubstanz verbessert die Verträglichkeit der Mittel. Die Trägersubstanz ist hierbei insbesondere ein Steroid wie Cholesterin, Cholestanol, Cholansäure, Chondrillasterol und α , β , γ Sisterol.

Besonders bevorzugt werden Xanthogenat und gegebenenfalls Adjuvans entsprechend der DE 101 17 728 mit der Trägersubstanz vermischt. Ganz besonders bevorzugt ist Cholesterin. Als Trägersubstanz eignen sich auch Phospholipide, insbesondere Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol oder Stearylamin.

Besonders bevorzugt ist eine Formulierung, die Aciclovir, das Na- oder K-Salz der Decansäure und das Exo/Exo-Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-9yl-xanthogenat enthält. Insbesondere kommen auf einen Teil Xanthogenat ein Teil Kaliumsalz der Decansäure und ein Teil Aciclovir.

Eine weitere besonders bevorzugte Formulierung enthält Phosphatidylcholin oder Cholesterin, das Na- oder K-Salz der Decansäure, Exo/Exo-Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-9yl-xanthogenat und Aciclovir. Insbesondere kommen auf einen Teil Xanthogenat ein Teil Decansäure, vier Teile Phosphatidylcholin oder Cholesterin und ein Teil Aciclovir.

Die vorliegende Erfindung stellt gemäß Ansprüchen 11 bis 16 weiterhin Mittel zur Behandlung von Virus-, Tumor- oder Autoimmunerkrankungen bereit, die die pharmazeutische Formulierung enthalten. Die Mittel enthalten weiterhin übliche Trägersubstanzen und/oder übliche Hilfsstoffe. Es können auch weitere Wirkstoffe enthalten sein, soweit sie weder die Wirkung noch die Stabilität der Xanthogenate und der Hemmstoffe viraler Nukleinsäurereplikation beeinträchtigen.

Insbesondere bevorzugt sind Mittel in Form von Salben, wobei als Salbengrundlage eine lipophile Substanz benutzt wird. Vorzugsweise wird als Salbengrundlage Vaseline benutzt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen und Mittel, die sie enthalten, eignen sich zur Behandlung von Virus-, Tumor- und Autoimmunerkrankungen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiel 1

Synergistische Steigerung der Hemmwirkung von Aciclovir auf die Vermehrung von Herpes simplex Viren durch das exo/exo-Isomer von Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-9yl-xanthogenat.

Menschliche Lungenkarzinomzellen (Calu-6) wurden mit 30 plaquebildenden Einheiten Herpes simplex Viren (Type-1, Stamm ANG) in Linbroplatten infiziert. Zwei Stunden nach der Infektion wurde Zellkulturmedium (MEM, mit 10 % fötalem Kälberserum, 0,85 g/l Natriumbikarbonat und 0,5 % Carboximethylzellulose), das entweder 0, 5 oder 10 µg/ml Exo/Exo-Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-9yl-xanthogenat (D609) enthielt, zugegeben. Gleichzeitig wurden die Kulturen mit Aciclovir behandelt. Alle Ansätze wurden 4-fach ausgeführt. Die Zellen wurden für 48 h bei 37 °C unter CO₂-Begasung (5 %) inkubiert. Nach Abkippen des Mediums wurden die Zellen mit 3 % Formalin fixiert und mit 0,5 % Kristallviolett gefärbt. Nach Trocknen bei Raumtemperatur wurde die Zahl der gebildeten Plaques bestimmt.

In den Kulturen ohne D609 wurden 32,75 ± 11 Plaques gezählt. In Anwesenheit von 5 oder 10 µg/ml D609 wurden 32 ± 3 Plaques und 33 ± 6 Plaques gezählt.

D.h. D609 hatte bei diesen Konzentrationen keinen Effekt auf die Plaquebildung. Bei einer Konzentration von 0,16 μM Aciclovir wurde die Zahl der Plaques auf 30 ± 11 reduziert. Dieser Effekt war nicht signifikant (Student's-t-Test $p = 0,4$).

In Anwesenheit von 10 $\mu\text{g/ml}$ D609 wurde bei einer Konzentration von 0,16 μM Aciclovir die Zahl der Plaques auf $9,5 \pm 5,1$ reduziert. Dieser Effekt war signifikant (Student's-t-Test $p = 0,014$).

Die Ergebnisse sind in Figur 1 veranschaulicht, bei der die mittlere Anzahl der Plaques gegen die Konzentration Aciclovir aufgetragen ist. Die Messreihe ohne D609 ist als Quadrate, die Messreihe mit 5 $\mu\text{g/ml}$ D609 als Kreise und die Messreihe mit 10 $\mu\text{g/ml}$ D609 als Dreiecke eingezeichnet. Man sieht deutlich, dass in Anwesenheit von allein nicht wirksamen Konzentrationen D609 die Wirkung des Aciclovir bereits bei erheblich niedrigeren Konzentrationen einsetzt, bei denen Aciclovir allein keine Wirkung zeigt.

Beispiel 2

Steigerung der Wirkung von Aciclovir auf den Verlauf einer experimentellen Infektion mit Herpes simplex Viren in Mäusen durch das exo/exo-Isomer von Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-9yl-xanthogenat.

D609 wurde zusammen mit dem gleichen Gewichtsanteil Kaliumsalz der Decansäure und vier Gewichtsteilen Cholesterin im Mörser gemischt. Danach wurden Propylenglycol (Endkonzentration 10 %) und Vaseline zugegeben, so dass eine Konzentration von 5 % D609 erreicht war. Auf die gleiche Weise wurden Salben, die 5 % Aciclovir bzw. 5% D609 und 5 % Aciclovir enthielten, hergestellt. Analog wurde eine Placebo-Salbe hergestellt, die keinen der beiden Wirkstoffe enthielt.

Je 10 Mäuse (Stamm Balb-C) wurden am Oberschenkel rasiert und mit einer Kanüle auf einer Fläche von 5x5 mm 6 mal die Haut geritzt. Anschließend wurden

mit einem Wattestäbchen 50 µl einer HSV-1 Suspension (Stamm Wal, 10^8 plaquebildende Einheiten/ml) aufgetragen. Vier Tage nach der Infektion wurde mit der Behandlung begonnen (2 mal täglich). Es wurden die Symptome "Ausgebreitete Läsionen", "Lähmungen der Hinterbeine" und das Überleben protokolliert.

Das Ergebnis ist in den Figuren 2a bis 2d graphisch dargestellt. Aufgetragen ist die Anzahl der Tiere mit den entsprechenden Symptomen gegen die Anzahl der Tage nach der Infizierung. Dreiecke kennzeichnen jeweils die überlebenden Tiere, Quadrate die Tiere mit Lähmungen der Hinterbeine und Rauten die Tiere mit ausgebreiteten Läsionen.

Bei der Behandlung mit der Placebo-Salbe ohne Wirkstoff lässt sich in Figur 2a erkennen, dass nach 14 Tagen nur 3 Tiere überlebten und zuvor alle Tiere ausgebreitete Läsionen und 7 Tiere Lähmungen aufwiesen. In den Figuren 2b und 2c ist durch Behandlung mit D609 (2b) bzw. Aciclovir (2c) die Überlebensrate höher, Läsionen und Lähmungen werden fast vollständig geheilt. Bei der Kombination von D609 und Aciclovir in Figur 2d überleben alle Tiere, Läsionen und Lähmungen werden vollständig geheilt und treten auch in geringerem Ausmaß auf.

Das Kombinationspräparat ist somit deutlich besser wirksam als die Einzelpräparate. Mit dem Kombinationspräparat wird das Überleben aller Tiere sowie eine geringere Symptomatik und eine schnelleres Abheilen der Symptome erreicht.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend ein Xanthogenat der Formel I



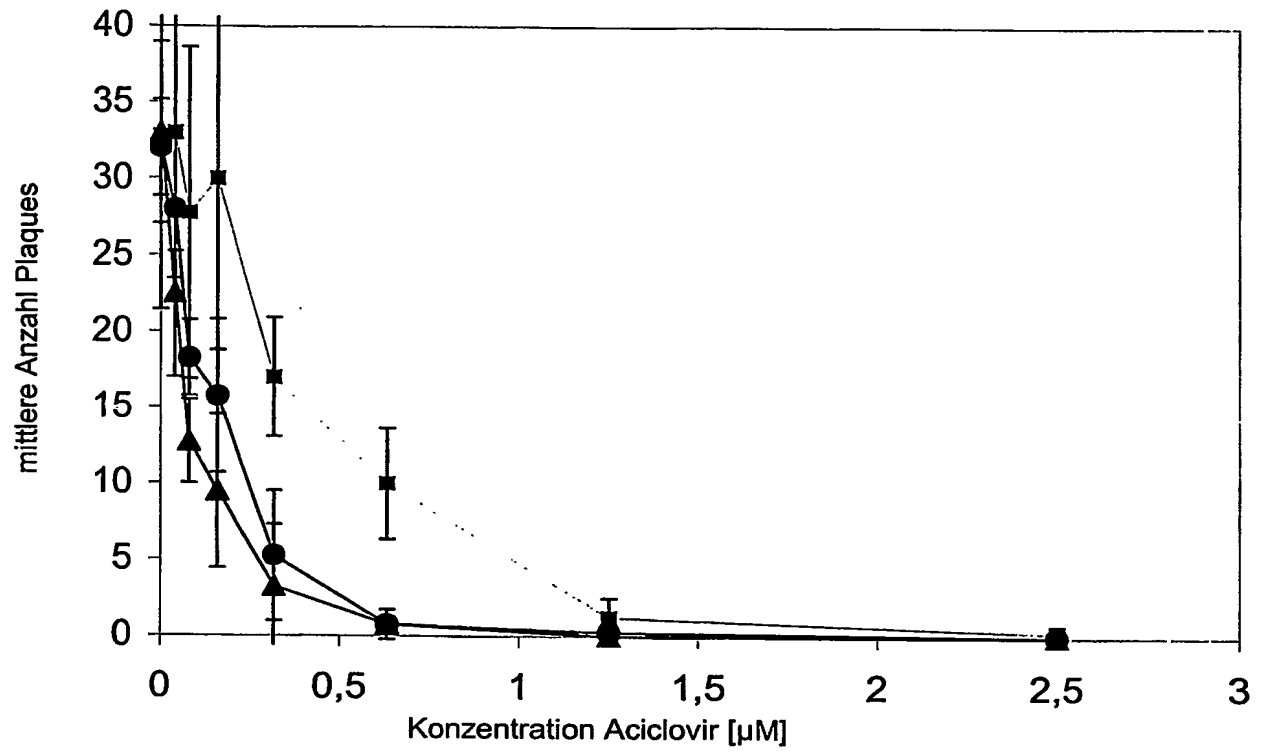
wobei R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Alkylrest steht und R₂ für ein Metallatom, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Ammoniumgruppe oder Halogen steht, und einen Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation, sowie gegebenenfalls ein die Aktivität des Xanthogenats erhöhendes Adjuvans und einen die Reizwirkung reduzierenden Trägerstoff.

2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ einen Adamantyl-, Norbornyl-, Tricyclodecyl-, Benzyl-, geraden oder verzweigten C₃-C₂₀-Alkyl-, C₃-C₂₀-Cycloalkyl-, Furyl-, Pyridyl-, Anthracyl-, Naphtyl-, Phenanthryl-, Perinaphtyl- oder Chinuclidinyl-Rest darstellt, wobei der obengenannte gerade oder verzweigte C₃-C₂₀-Alkylrest durch eine Hydroxyl-, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe und der obengenannte C₃-C₂₀-Cycloalkylrest ebenfalls durch eine Hydroxyl-, eine C₁-C₄-Alkoxy- oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe, ein Halogenatom oder eine Aminogruppe substituiert sein können.
3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₁ ein Cyclododecyl-, Dodecyl-, Undecyl-, Decyl-, Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-decyl-, nonyl-, octyl-, Bicyclo[2,2,1]-heptyl-, Cyclohexyl-, Hexyl- oder Toluyrest ist.

4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** R₂ ein Natrium- oder Kaliumatom oder eine Dimethylglycylester- oder Methylestergruppe ist.
5. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation ein Nukleosidanalogen ist.
6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation ausgewählt ist unter Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir und Famciclovir.
7. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** je ein Teil Xanthogenat 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 4 Teile Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation enthalten sind.
8. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Adjuvans ein ionisches Detergens, vorzugsweise eine Fettsäure mit 6 bis 19 C-Atomen oder ein Alkylsulfat mit 8 bis 18 C-Atomen enthalten ist.
9. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Adjuvans Deoxycholinsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon enthalten ist.
10. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Adjuvans eine Phosphonsäure enthalten ist.
11. Pharmazeutische Formulierung nach Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** zusätzlich als Trägerstoff Cholesterin enthalten ist.

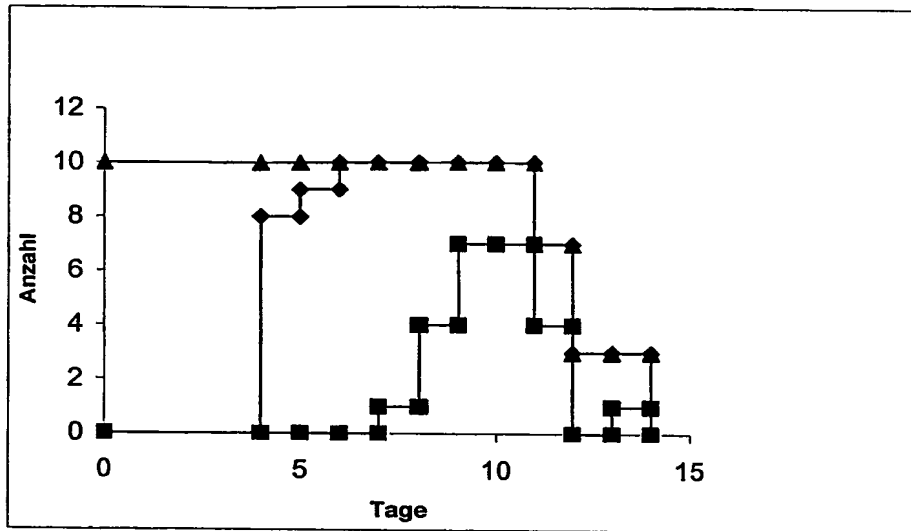
12. Mittel zur Behandlung von Virus-, Tumor- oder Autoimmunerkrankungen, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine pharmazeutische Formulierung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 enthält.
13. Mittel nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass es Tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]-decan-9-yl-xanthogenat als Xanthogenat, Cholesterin oder Phosphatidylcholin als Trägerstoff, das Natrium- oder Kaliumsalz der Decansäure als Adjuvans enthält und der Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation ausgewählt ist unter Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir und Famciclovir.
14. Mittel nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass es als Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation Aciclovir enthält.
15. Mittel nach indesten einem der Ansprüche 12-14, **dadurch gekennzeichnet**, **dass** es ein Teil Xanthogenat, ein Teil Hemmstoff der viralen Nukleinsäurereplikation, vier Teile Trägerstoff und ein Teil Adjuvans enthält.
16. Mittel nach einem der Ansprüche 12 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, **dass** es eine Salbe ist, die die pharmazeutische Formulierung in einer lipophilen Substanz, vorzugsweise Vaseline, enthält.

1/3

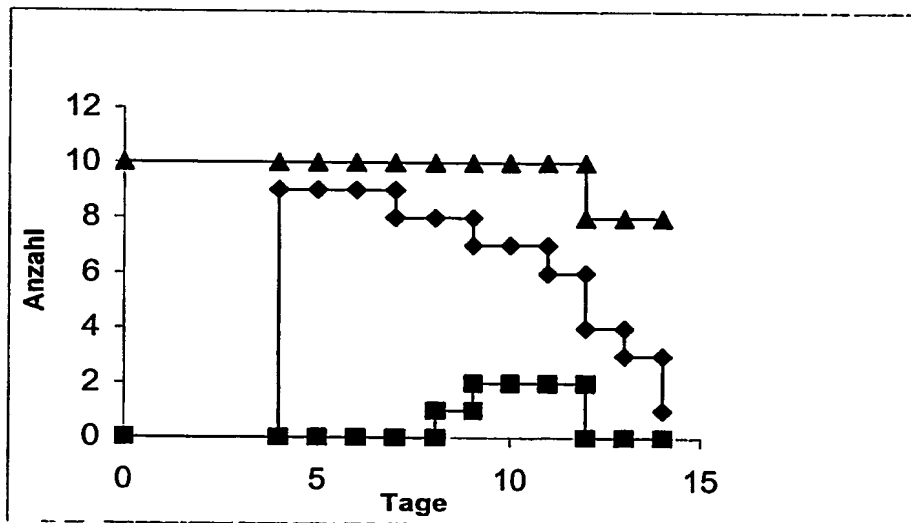


Figur 1

2/3

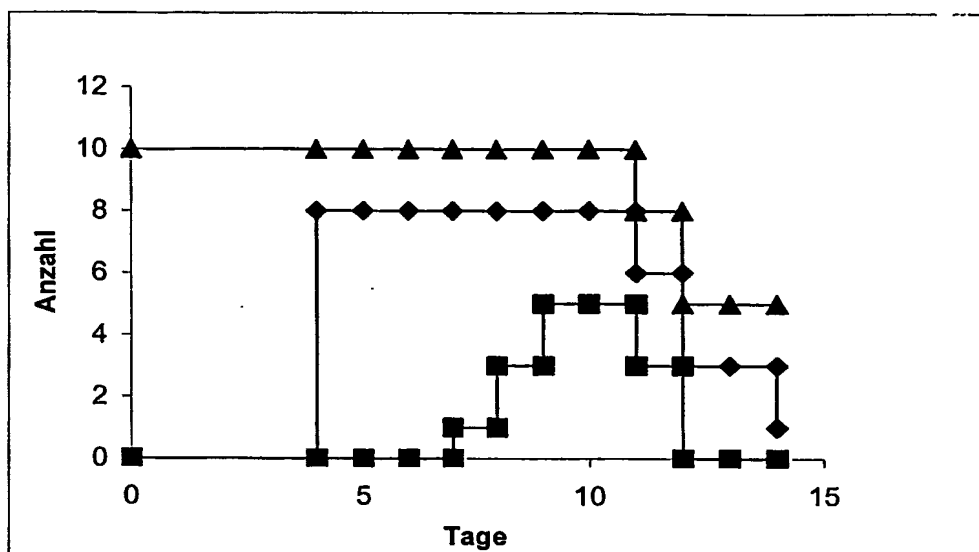


Figur 2a

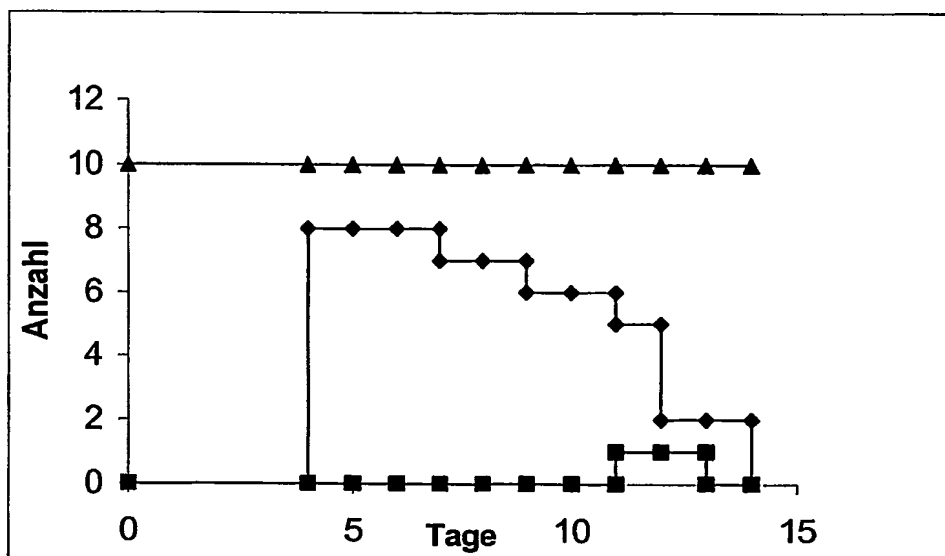


Figur 2b

3/3



Figur 2c



Figur 2d

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/265 A61K31/522 A61K31/52 A61P35/00 A61P31/12 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 602 037 A (SCHERM ARTHUR ET AL) 22 July 1986 (1986-07-22) cited in the application	1-5
A	column 2, lines 11,12	6-16
A	SHUGAR D: "Viral and host-cell protein kinases: Enticing antiviral targets and relevance of nucleoside, and viral thymidine, kinases" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, vol. 82, no. 2-3, May 1999 (1999-05), pages 315-335, XP002251921 ISSN: 0163-7258 page 317; figure 1 page 321, column 1, last paragraph; figure 4	1-16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 December 2004		Date of mailing of the international search report 30/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010044

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/14841 A (CT HOLDING SA ; CT HOLDING SA (US)) 23 May 1996 (1996-05-23) page 1, lines 3-7 page 2, lines 53-67 page 7, line 25 - page 8, line 2 page 8, lines 3-14	1-16
A	DE 41 15 559 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 21 November 1991 (1991-11-21) page 2, lines 3-5 page 2, lines 53-67	1-16
A	US 4 851 435 A (SAUER GERHARD ET AL) 25 July 1989 (1989-07-25) column 3, line 20 - column 4, line 43 column 6, lines 39-47 column 8; tables 1,2	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010044**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-16 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010044

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4602037	A	22-07-1986	AR 230264 A1	01-03-1984
			AT 376202 B	25-10-1984
			AT 510181 A	15-03-1984
			AU 549653 B2	06-02-1986
			AU 7792881 A	08-07-1982
			BE 891245 A1	25-05-1982
			CA 1175047 A1	25-09-1984
			CA 1174978 A2	25-09-1984
			CH 651546 A5	30-09-1985
			DE 3146772 A1	02-09-1982
			DK 522081 A	27-05-1982
			ES 8400398 A1	16-01-1984
			FR 2494689 A1	28-05-1982
			GB 2091244 A , B	28-07-1982
			GR 76308 A1	04-08-1984
			HU 187476 B	28-01-1986
			IE 51944 B1	29-04-1987
			IT 1195297 B	12-10-1988
			JP 1482225 C	27-02-1989
			JP 59001416 A	06-01-1984
			JP 63028410 B	08-06-1988
			JP 1276920 C	16-08-1985
			JP 57118557 A	23-07-1982
			JP 59043944 B	25-10-1984
			KR 8701238 B1	26-06-1987
			LU 83795 A1	01-09-1983
			MX 6679 E	07-10-1985
			NL 8105326 A	16-06-1982
			PL 233966 A1	05-07-1982
			SE 450251 B	15-06-1987
			SE 8107022 A	27-05-1982
			SG 29285 G	15-11-1985
			US 4981869 A	01-01-1991
			YU 278281 A1	29-02-1984
WO 9614841	A	23-05-1996	AU 4159596 A	06-06-1996
			WO 9614841 A1	23-05-1996
DE 4115559	A	21-11-1991	DE 4115559 A1	21-11-1991
			AU 7870791 A	10-12-1991
			CA 2064067 A1	16-11-1991
			WO 9117757 A1	28-11-1991
			EP 0482172 A1	29-04-1992
			HU 62787 A2	28-06-1993
			IE 911650 A1	20-11-1991
			JP 5500067 T	14-01-1993
			ZA 9103651 A	26-02-1992
US 4851435	A	25-07-1989	AT 388499 B	26-06-1989
			AT 208786 A	15-12-1988
			AU 585380 B2	15-06-1989
			AU 6064886 A	05-02-1987
			BE 905195 A1	29-01-1987
			CA 1295944 C	18-02-1992
			CH 673224 A5	28-02-1990
			CS 8605798 A2	12-10-1990
			DD 286971 A5	14-02-1991
			DE 3625948 A1	19-02-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010044

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4851435	A	DK 369186 A	03-02-1987
		ES 2000384 A6	16-03-1991
		FR 2591483 A1	19-06-1987
		GB 2178957 A ,B	25-02-1987
		GR 862030 A1	24-12-1986
		HU 42949 A2	28-09-1987
		IT 1213453 B	20-12-1989
		JP 1889202 C	07-12-1994
		JP 6018786 B	16-03-1994
		JP 62059223 A	14-03-1987
		LU 86533 A1	02-02-1988
		NL 8601895 A	02-03-1987
		PT 83127 A ,B	01-09-1986
		SE 501592 C2	20-03-1995
		SE 8603284 A	03-02-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010044

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/265 A61K31/522 A61K31/52 A61P35/00 A61P31/12 A61P37/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 602 037 A (SCHERM ARTHUR ET AL) 22. Juli 1986 (1986-07-22) in der Anmeldung erwähnt	1-5
A	Spalte 2, Zeilen 11,12	6-16
A	SHUGAR D: "Viral and host-cell protein kinases: Enticing antiviral targets and relevance of nucleoside, and viral thymidine, kinases" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, ELSEVIER, GB, Bd. 82, Nr. 2-3, Mai 1999 (1999-05), Seiten 315-335, XP002251921 ISSN: 0163-7258 Seite 317; Abbildung 1 Seite 321, Spalte 1, letzter Absatz; Abbildung 4	1-16
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 8. Dezember 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 30/12/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Baumgärtner, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010044

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 96/14841 A (CT HOLDING SA ; CT HOLDING SA (US)) 23. Mai 1996 (1996-05-23) Seite 1, Zeilen 3-7 Seite 2, Zeilen 53-67 Seite 7, Zeile 25 - Seite 8, Zeile 2 Seite 8, Zeilen 3-14 -----</p>	1-16
A	<p>DE 41 15 559 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH) 21. November 1991 (1991-11-21) Seite 2, Zeilen 3-5 Seite 2, Zeilen 53-67 -----</p>	1-16
A	<p>US 4 851 435 A (SAUER GERHARD ET AL) 25. Juli 1989 (1989-07-25) Spalte 3, Zeile 20 - Spalte 4, Zeile 43 Spalte 6, Zeilen 39-47 Spalte 8; Tabellen 1,2 -----</p>	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010044

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 12-16
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 12-16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010044

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4602037	A	22-07-1986	AR	230264 A1	01-03-1984
			AT	376202 B	25-10-1984
			AT	510181 A	15-03-1984
			AU	549653 B2	06-02-1986
			AU	7792881 A	08-07-1982
			BE	891245 A1	25-05-1982
			CA	1175047 A1	25-09-1984
			CA	1174978 A2	25-09-1984
			CH	651546 A5	30-09-1985
			DE	3146772 A1	02-09-1982
			DK	522081 A	27-05-1982
			ES	8400398 A1	16-01-1984
			FR	2494689 A1	28-05-1982
			GB	2091244 A ,B	28-07-1982
			GR	76308 A1	04-08-1984
			HU	187476 B	28-01-1986
			IE	51944 B1	29-04-1987
			IT	1195297 B	12-10-1988
			JP	1482225 C	27-02-1989
			JP	59001416 A	06-01-1984
			JP	63028410 B	08-06-1988
			JP	1276920 C	16-08-1985
			JP	57118557 A	23-07-1982
			JP	59043944 B	25-10-1984
			KR	8701238 B1	26-06-1987
			LU	83795 A1	01-09-1983
			MX	6679 E	07-10-1985
			NL	8105326 A	16-06-1982
			PL	233966 A1	05-07-1982
			SE	450251 B	15-06-1987
			SE	8107022 A	27-05-1982
			SG	29285 G	15-11-1985
			US	4981869 A	01-01-1991
			YU	278281 A1	29-02-1984
WO 9614841	A	23-05-1996	AU	4159596 A	06-06-1996
			WO	9614841 A1	23-05-1996
DE 4115559	A	21-11-1991	DE	4115559 A1	21-11-1991
			AU	7870791 A	10-12-1991
			CA	2064067 A1	16-11-1991
			WO	9117757 A1	28-11-1991
			EP	0482172 A1	29-04-1992
			HU	62787 A2	28-06-1993
			IE	911650 A1	20-11-1991
			JP	5500067 T	14-01-1993
US 4851435	A	25-07-1989	ZA	9103651 A	26-02-1992
			AT	388499 B	26-06-1989
			AT	208786 A	15-12-1988
			AU	585380 B2	15-06-1989
			AU	6064886 A	05-02-1987
			BE	905195 A1	29-01-1987
			CA	1295944 C	18-02-1992
			CH	673224 A5	28-02-1990
			CS	8605798 A2	12-10-1990
			DD	286971 A5	14-02-1991
			DE	3625948 A1	19-02-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010044

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4851435 A		DK 369186 A	03-02-1987
		ES 2000384 A6	16-03-1991
		FR 2591483 A1	19-06-1987
		GB 2178957 A ,B	25-02-1987
		GR 862030 A1	24-12-1986
		HU 42949 A2	28-09-1987
		IT 1213453 B	20-12-1989
		JP 1889202 C	07-12-1994
		JP 6018786 B	16-03-1994
		JP 62059223 A	14-03-1987
		LU 86533 A1	02-02-1988
		NL 8601895 A	02-03-1987
		PT 83127 A ,B	01-09-1986
		SE 501592 C2	20-03-1995
		SE 8603284 A	03-02-1987

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.